

Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos

Carmen Patrícia Leite Ferreira

Orientadora: Professora Doutora Elsa Azevedo, Hospital São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Coorientador: Professor Doutor Jorge Polónia, Hospital Pedro Hispano, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Porto, 5 de setembro de 2016

Declaração

Eu, Carmen Patrícia Leite Ferreira, abaixo assinado, número 201402127, aluna do Mestrado em Saúde Pública, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro que esta tese é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 5 de Setembro de 2016

Assinatura: _____

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial e a diabetes mellitus continuam a ter um enorme peso na saúde pública mundial. A diabetes pode contribuir quer para a doença microvascular, quer para a doença macrovascular, e estes efeitos são potenciados em associação com a hipertensão arterial. O presente trabalho pretende determinar de que forma a diabetes mellitus tipo 2 determina o atingimento micro ou macrovascular da circulação cerebral e sistémica em pacientes com hipertensão arterial e identificar parâmetros da variação circadiana da pressão arterial que favoreçam maior morbilidade nos diabéticos.

Métodos: Recrutaram-se doentes hipertensos, diabéticos e não diabéticos, da consulta especializada de hipertensão arterial do Hospital Pedro Hispano, e foi comparada a presença de marcadores de doença micro e macrovascular entre os dois grupos. Foi avaliada a presença de outros fatores de risco vascular, o controlo da pressão arterial pela monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas, a rigidez aórtica pela velocidade da onda de pulso, a presença de placas ateroscleróticas e a espessura da íntima-média carotídeas por eco-Doppler cervical, a presença de retinopatia por retinografia, bem como o respetivo *score* de doença microvascular retiniana, e a presença de sinais laboratoriais de nefropatia.

Resultados: Incluíram-se 141 doentes hipertensos, 70 dos quais também diabéticos. Comparativamente com doentes hipertensos não diabéticos, os hipertensos com diabetes eram significativamente mais frequentemente homens, mais idosos, apresentavam valores mais elevados das pressões arteriais sistólicas nas 24 horas e durante a noite, e uma percentagem menor de descida noturna da pressão arterial diastólica, mas não da pressão arterial sistólica. O grupo com diabetes apresentou valores mais elevados de velocidade de onda de pulso e de espessura íntima-média, maior prevalência de placas carotídeas, maior prevalência de nefropatia, hemoglobina glicada mais elevada, e níveis inferiores de colesterol LDL e HDL. Os diabéticos estavam mais vezes medicados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estatinas e antiagregantes plaquetários. A espessura íntima-média foi significativamente predita pela idade, hemoglobina glicada e pelas pressões arteriais sistólicas nas 24 horas, durante o dia e durante a noite. A velocidade de onda de pulso foi significativamente predita pelas pressões arteriais sistólicas nas 24 horas, durante o dia e durante a noite. O *score* de retinopatia foi significativamente predito pela pressão arterial sistólica. A albuminúria foi significativamente predita apenas pelo valor dos triglicéridos.

Conclusões: Este estudo mostrou que em doentes hipertensos, ter diabetes associada contribui para o maior desenvolvimento de doença quer microvascular (renal) quer

macrovascular (carotídea e aórtica). Tanto a rigidez aórtica, como a retinopatia e a doença carotídea dependem sobretudo dos valores da pressão arterial sistólica medida em ambulatório. Por sua vez o controlo glicémico contribui também para a redução do risco cerebrovascular, ao relacionar-se com a doença carotídea e o controlo dos valores de triglicéridos contribui para a diminuição da doença renal ao relacionar-se com a quantidade de albuminúria.

Abstract

Introduction: Arterial hypertension and diabetes mellitus continue to have an enormous weight in global public health. Diabetes can contribute to both the microvascular disease, or for macrovascular disease, and these effects are enhanced in association with hypertension. This study aims to determine how the type 2 diabetes mellitus determines the micro or macrovascular achievement of brain and systemic circulation in patients with hypertension and identify parameters day/night variation in blood pressure favoring greater morbidity in diabetics.

Methods: We recruited hypertensive diabetic and nondiabetic patients of the Hospital Pedro Hispano arterial hypertension clinic and compared the presence of microvascular and macrovascular disease markers between the two groups. We assessed the presence of other vascular risk factors, blood pressure control by ambulatory blood pressure monitoring during 24 hours, aortic stiffness by pulse wave velocity, carotid atherosclerotic plaque and intima-media thickness by cervical Doppler, retinopathy by angiography as well as the respective retinal microvascular disease score, and nephropathy by laboratory markers.

Results: We included 141 hypertensive patients, 70 of whom also diabetic. In comparison with non-diabetic hypertensive patients, hypertensive patients with diabetes were significantly more often men, older, had higher values of the arterial systolic pressure during the 24 hours and overnight, and less nocturnal diastolic (but not systolic) blood pressure decrease. The group with diabetes had higher values of pulse wave velocity and carotid intima-media thickness, a higher prevalence of carotid plaques and increased prevalence of nephropathy, higher glycated hemoglobin levels and lower levels of HDL and LDL cholesterol. Diabetes mellitus patients were more often on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, statins and antiplatelet agents. The intima-media thickness was significantly predicted by age, glycated hemoglobin and the systolic blood pressure within 24 hours, during the day and at night. The pulse wave velocity was significantly predicted by the arterial systolic pressure during the 24 hours, during the day and at night. The retinopathy score was significantly predicted by systolic blood pressure. The albuminuria was significantly predicted only by triglycerides levels.

Conclusions: This study showed that in hypertensive patients the association of diabetes contributes to further development of disease or microvascular (kidney) or macrovascular (carotid and aortic). Aortic stiffness, retinopathy and carotid disease depends mainly on the systolic blood pressure measured outside the office. Glycemic control also contributes to the

reduction of cerebrovascular risk, related to carotid disease and control of triglyceride levels contributes to reduce renal disease to relate to the amount of albuminuria.

Agradecimentos

A concretização desta dissertação de mestrado contou com importantes incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e pelos quais estarei eternamente grata.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Elsa Azevedo pela sua orientação e ao Professor Doutor Jorge Polónia pela sua coorientação e por ambos terem demonstrado total apoio, disponibilidade, opiniões e críticas, colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho e por todas as palavras de incentivo.

Um enorme agradecimento ao Dr. Pedro Castro, pela clareza, rigor e total disponibilidade incondicional na colaboração dada no tratamento estatístico dos resultados e solução de problemas e dúvidas que foram surgindo ao longo da realização desta investigação.

Agradeço ainda à restante equipa de investigação deste projeto, nomeadamente à Dra. Susana Penas, pela grande colaboração com os dados da retina.

Aos meus colegas e amigos mais próximos, que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo companheirismo, força e apoio em certos momentos difíceis.

Ao meu namorado Tiago Gonçalves que acompanhou de perto todo este percurso, por vezes complicado, que me apoiou sempre, mesmo nos momentos mais difíceis, com palavras de incentivo que fizeram com que eu conseguisse levar este trabalho até ao fim.

Por último, tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um agradecimento especial aos meus pais, irmã, sobrinho e cunhado, por serem modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência demonstrados e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo.

Abreviaturas

NCD - doenças não transmissíveis

HTA - hipertensão arterial

DM - diabetes mellitus

MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial

NCD-RisC - Non - communicable diseases Risk-Factor Collaboration

OMS - Organização Mundial de Saúde

PHYSA - Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade

AVC - acidente vascular cerebral

HDL - lipoproteína de alta densidade

PA - pressão arterial

MAPA - monitorização ambulatória da pressão arterial

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

ECA - enzima conversora da angiotensina

SNS - sistema nervoso simpático

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation

IECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina

VADT - Veterans Affairs Diabetes Trial

DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial

HDS - Hypertension in Diabetes Study

HOT - Hypertension Optimal Treatment

VOP - velocidade de onda de pulso

EIM - espessura da camada íntima-média

TFGe - taxa de filtração glomerular estimada

FRV - fatores de risco vascular

sDMR - *score* de doença microvascular retiniana

ADO - antidiabéticos orais

Clcr - *clearance* da creatinina

HbA1c - hemoglobina glicada

PAS – pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

ACC – artéria carótida comum

OD - disco ótico

ODC - centro do disco ótico

ODR - raio do disco ótico

MC - centro de mácula

CMR - raio macular central

IRMA - anormalidades intrarretinianas macro

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

p – nível de significância estatística

DP – desvio padrão

LDL - lipoproteína de baixa densidade

TG – triglicerídeos

ARA - antagonistas do recetor da angiotensina

VIF - *Variance inflation factor*

IMC – índice de massa corporal

C - colesterol

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Epidemiologia	1
1.2. Diabetes Mellitus	2
1.3. Hipertensão arterial	3
1.4. Hipertensão e diabetes	5
2. Justificação do Projeto	12
3. Objetivos.....	13
3.1 Objetivos gerais:	13
3.2 Objetivos específicos:	13
4. Métodos.....	14
4.1. Avaliação clínica e laboratorial.....	15
4.2. Monitorização ambulatória da pressão arterial (medição da PA durante 24horas).....	15
4.3. Rigidez aórtica pela velocidade da onda de pulso	15
4.4 Eco-Doppler cervical: presença de placas ateroscleróticas, espessura íntima-média .	16
4.5 Retinografia	17
4.6 Análise estatística	18
5. Resultados.....	19
6. Discussão	30
7. Conclusões	33
8. Bibliografia	34
9. Anexos.....	37

Índice de figuras

Figura 1: Cálculo da velocidade de onda de pulso.....	166
Figura 2: Medição automática da espessura da íntima-média pelo programa <i>M'ath</i>	177

Índice de tabelas

Tabela 1: Definição da HTA segundo valores de pressão arterial medidos no consultório e em registo de MAPA.....	4
Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais dos grupos com e sem DM	19
Tabela 3: Marcadores de lesão micro e macro vascular nos grupos com e sem DM	20
Tabela 4: Fármacos nos grupos com e sem DM.....	21
Tabela 5: Relação entre as variáveis estudadas e a EIM; análise univariada e multivariada	22
Tabela 6: Relação entre as variáveis estudadas e a VOP; análise univariada e multivariada	24
Tabela 7: Relação entre as variáveis estudadas e o DMR score; análise univariada e multivariada	26
Tabela 8: Relação entre as variáveis estudadas e a albuminúria; análise univariada	28

1. Introdução

1.1. Epidemiologia

As doenças não transmissíveis (NCD) são responsáveis por dois terços das mortes em todo o mundo e 80% destas ocorrem em países de baixos e médios rendimentos.¹ De todas as doenças não transmissíveis as doenças cardiovasculares são as responsáveis por mais mortes, sendo a hipertensão arterial (HTA) o principal fator de risco modificável para estas doenças.¹ A HTA mata cerca de 9,4 milhões de pessoas anualmente em todo o mundo, quase tantas como todas as doenças infecciosas juntas.¹ A HTA é mais comum entre os pacientes com diabetes mellitus (DM) do que na população em geral, como relatado em estudos como o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), que mostrou que o risco absoluto de morte por causas cardiovasculares entre homens com DM era três vezes maior do que entre homens sem DM.²

Relatórios de 2014 do grupo NCD Risk-Factor Collaboration (NCD-RisC)³ estimaram que, em todo o mundo, 422 milhões de pessoas tinham DM, correspondendo a um aumento de cerca de quatro vezes nos últimos 35 anos. Este grupo estimou ainda que, se a prevalência continuar a aumentar à taxa dos últimos 15 anos, o número de adultos com DM irá superar os 700 milhões em todo o mundo, entre 2010-2025. Já em 2016, no seu primeiro relatório global sobre a DM, a Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que, em 2012, 3-7 milhões das mortes foram atribuídas a níveis mais elevados de glicemia do que seria ideal.³

Em Portugal, segundo o estudo PHYSA (Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade)⁴, quase metade da população (42,2%) sofre de HTA. Este estudo, que se refere a 2012, avaliou uma amostra representativa da população adulta portuguesa, constituída por 3720 pessoas, com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos, e pretendeu analisar a prevalência, taxa de conhecimento e controlo da HTA por registos efetuados com dez anos de distância. Os resultados mostraram que a prevalência da HTA era significativamente mais elevada nos homens (44,4%) por comparação às mulheres (40,2%) e nos indivíduos mais velhos; mostrou ainda que a taxa de obesidade na população portuguesa era de 20,4% (aumento de cerca de 8% nos dez anos), sobretudo nas mulheres. Em comparação com os dados de 2003⁴, a taxa de conhecimento e tratamento da HTA quase duplicou em 2012. Apesar da prevalência da HTA continuar elevada, a taxa de controlo aumentou 3,8 vezes durante o período de estudo, embora apenas 42,6% dos doentes hipertensos se encontrassem devidamente controlados. Apesar destes resultados mostrarem que o número total de hipertensos se mantinha quase idêntico ao de 2003, a mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) tinha baixado 46% na década de estudo.⁴ Sabemos, no entanto, que foi

também nesta década que se implementou o tratamento trombolítico como primeiro tratamento eficaz na fase aguda do AVC.

Dados de 2014⁵ mostraram que a prevalência de DM na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos foi de 13,1%, sendo maior nos homens (15,8%) do que nas mulheres (10,8%). Esta prevalência aumentava com o avançar da idade, sendo que mais de um quarto das pessoas entre os 60-79 anos tinham DM.

Estudos relativamente à prevalência de DM nos hipertensos, datados de 2013, mostraram que esta foi de 23,6% no sexo masculino e 18,1% no sexo feminino.⁴

Em resumo, os dados anteriormente relatados mostram que a HTA, juntamente com a DM, continua a ter um enorme peso na saúde pública mundial, sendo que a incidência e prevalência destas doenças continua a aumentar.⁶ Devido ao envelhecimento da população e ao aumento da obesidade, a DM deverá aumentar globalmente de 152 milhões em 1980 para 552 milhões em 2029.⁸ A associação destas doenças é bastante frequente, sendo que a presença de HTA é cerca de duas vezes mais comum em pacientes com DM.^{6, 7}

1.2. Diabetes Mellitus

Foi em 1776 que Matthew Dobson, um médico inglês e fisiologista experimental, conseguiu medir a concentração da glicose na urina.⁹ Nos primeiros tempos de reconhecimento desta patologia a insuficiência grave de insulina era a manifestação clínica mais frequente, provavelmente por falta de diagnóstico de outras possíveis causas.⁹ Atualmente a carência absoluta de insulina (DM tipo 1) representa uma pequena percentagem dos casos de DM, sendo que a grande maioria dos doentes diabéticos tem excesso de peso e uma combinação de resistência à insulina e secreção de insulina deficiente (DM tipo 2).⁹ Esta forma de DM tem aumentado a sua prevalência de forma epidémica a nível mundial.⁹

A DM tipo 2 resulta então da combinação da resistência à insulina e da deficiente função das células β pancreáticas, levando a um défice de secreção de insulina. Associa-se frequentemente à chamada síndrome metabólica que inclui a resistência à insulina, obesidade, HTA, hipertrigliceridémia e baixos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade).¹⁰

Níveis de glicemia elevados de forma crónica provocam lesões importantes a nível cardiovascular, renal, oftalmológico e no sistema nervoso. Para além de contribuir para a doença de pequenos vasos, na DM a doença aterosclerótica de grandes vasos é mais comum em comparação com não diabéticos.^{11,12}

Considerando que as medições são feitas em sangue venoso, a DM caracteriza-se por valores de glicemia superior a 125 mg/dl (7,0 mmol/L) em jejum de pelo menos 8 horas e/ou medição pós prandial (2h) superior ou igual a 200mg/dl (11,1mmol/L) durante uma

prova de tolerância à glicose oral (administrando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75mg de glicose anidra dissolvida em água) e/ou sintomas clássicos de hiperglicemia com um só valor de glicemia plasmática ao acaso superior ou igual a 200mg/dl (11,1mmol/L).¹³

São vários os fatores envolvidos na fisiopatologia da DM tipo 2, nos quais se englobam fatores ambientais e genéticos. Estes podem afetar de forma negativa a função das células β e a sensibilidade dos tecidos à insulina, podendo resultar da resistência à insulina e deficiente secreção desta, bem como da completa ausência de secreção acompanhada de resistência à insulina.¹⁴

Os fatores genéticos são os que têm maior influência na atividade das células β , enquanto os fatores de risco adquiridos, tais como obesidade, sedentarismo, toxicidade lipídica, são os principais responsáveis pela resistência à insulina.¹⁵ O desenvolvimento deste tipo de DM deve-se sobretudo à deterioração progressiva das células β , juntamente com a resistência à insulina dos tecidos.

1.3. Hipertensão arterial

A HTA define-se como uma elevação persistente da pressão arterial acima dos valores recomendados. Segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão, em conjunto com a Sociedade Europeia de Cardiologia, que datam de 2013, os valores a partir dos quais se considera haver aumento da pressão arterial (PA) são PA sistólica >140 e / ou PA diastólica >90 mmHg.¹⁶

A medição da PA deve ser realizada, de preferência, no braço, com aparelhos validados e com braçais adaptados à envergadura; se houver diferenças consistentes de PA entre os dois braços (superiores a 10mmHg), os valores a ter em conta devem ser os mais altos. Em ambiente de consultório devem ser realizadas várias medições da PA com o paciente sentado.¹⁶

Numa tentativa de obter os valores de PA na rotina normal do paciente, pode ser efetuada a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA). A principal vantagem da utilização do MAPA é o fornecimento de um grande número de medidas de PA fora do ambiente médico, o que representa uma avaliação mais confiável da PA real do que aquela medida em consultório e o facto de permitir informar qual o valor tensional durante o período de repouso noturno. A medição da PA no consultório é geralmente superior à registada em monitorização ambulatória.¹⁶

A tabela 1 mostra a definição da HTA para medições em consultório e para o registo de MAPA. (adaptado das recomendações de 2013).

Tabela 1: Definição da HTA segundo valores de pressão arterial medidos no consultório e em registo de MAPA <small>(adaptado de 16)</small>			
Categoria	PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
PA consultório	≥140	e/ou	≥90
PA ambulatório 24h:			
Período de vigília	≥135	e/ou	≥85
Período de sono	≥120	e/ou	≥70
24 horas	≥130	e/ou	≥80
PA – pressão arterial			

A HTA é classificada em hipertensão essencial (sem causa única identificável) e hipertensão secundária (cuja causa é conhecida). A HTA essencial corresponde à maioria dos casos; subjacente a este tipo de HTA estão vários mecanismos e sistemas responsáveis pela regulação da PA, que incluem o sistema renal, hormonal, vascular e sistema adrenérgico central ou periférico. Estes sistemas estão integrados de forma complexa, sendo difícil determinar qual a principal causa.¹⁷

Os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento de HTA essencial incluem o aumento do débito cardíaco, o aumento das resistências periféricas, a retenção hidrossalina, a sensibilidade ao sal e a hiperatividade dos sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso autónomo.¹⁸

a. Débito cardíaco e resistências periféricas:

O aumento das resistências periféricas acontece sobretudo através das pequenas arteríolas cujas paredes são constituídas por células musculares lisas e células endoteliais. A contração prolongada destes vasos provoca alterações estruturais que aumentam o espessamento da parede dos vasos, que também é mediado pela angiotensina, resultando num aumento irreversível das resistências periféricas.¹⁹

b. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):

Este sistema é uma cascata proteolítica que leva à produção das hormonas angiotensina II (vasopressora) e de aldosterona. A aldosterona promove a reabsorção de sódio e água pelos rins, aumentando o volume vascular e consequentemente a PA. A renina (segregada no rim) procede à clivagem da ligação N-terminal do angiotensinogénio obtendo como resultado a angiotensina I; em seguida a enzima conversora da angiotensina (ECA) cliva o C-terminal dipeptídeo convertendo a angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina

II aumenta a vasoconstrição nos vasos responsáveis pela resistência periférica, aumentando a pressão intraglomerular e a reabsorção de sódio no rim, estimulando a biossíntese e secreção da aldosterona no córtex adrenal.²⁰ As ações biológicas do sistema renina-angiotensina são mediadas pela angiotensina II através de 2 recetores de membrana; tipo 1 (AT1) e tipo 2 (AT2). Sugere-se que o subtipo 1 possa ser responsável pelos efeitos biológicos da angiotensina II, tais como vasoconstrição, secreção da aldosterona, ativação simpática, inibição da síntese de renina e proliferação celular.²¹

O subtipo 2 não tem um papel bem definido, embora se sugira que a sua ativação possa atuar como vasodilatador agindo como protetor cardíaco.²²

c. Sistema nervoso autónomo:

O sistema nervoso é um importante regulador da PA. O *stress* mental crónico está frequentemente associado a distúrbios fisiológicos e psicológicos, levando à estimulação do sistema nervoso simpático (SNS), elevando a frequência e o débito cardíaco, produzindo vasoconstrição e também ativando o SRAA, conduzindo assim ao aumento da PA, que, sendo mantido ao longo do tempo, leva à HTA.²³

1.4. Hipertensão e diabetes

A maioria das pessoas com DM tipo 2 (60% a 80%) morrem de complicações cardiovasculares, e cerca de 75% das complicações cardiovasculares específicas têm sido atribuídas à PA elevada.²⁴

Enquanto os benefícios da redução dos níveis anormais de glicose em jejum em pacientes com HTA e DM foram consistentemente demonstrados, as metas de PA a atingir para obter um benefício em pacientes com DM têm sido reexaminadas ao longo dos últimos anos.²⁵

As complicações cardiovasculares em pacientes com DM incluem complicações macrovasculares, tais como o enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e doença arterial periférica, mas também complicações microvasculares, tais como retinopatia, neuropatia e nefropatia. Além disso, a presença de DM não só aumenta o risco da ocorrência de eventos cardiovasculares maior, mas também aumenta o risco de desenvolvimento de HTA. Por outro lado, a HTA, uma entidade clínica em que a resistência à insulina é comum, está fortemente associada com maior risco de desenvolvimento de complicações metabólicas, incluindo DM de novo, em comparação com normotensos, e que pode preceder o desenvolvimento de DM por vários anos. Uma vez estabelecida, a presença concomitante de HTA e DM afeta substancialmente o prognóstico cardiovascular, reduz a sobrevida livre de eventos e influencia a capacidade de atingir os objetivos com a terapêutica recomendada, tanto em termos de glicose em jejum como nos níveis de PA. Esta associação prejudicial entre estas duas patologias também tem demonstrado induzir o

desenvolvimento e promover a progressão de lesão de órgão-alvo (coração, rins e artérias). Ensaio clínico randomizado demonstraram que reduzir os níveis de PA para menos de 140/90mmHg estava associado a um risco reduzido de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares em pacientes hipertensos com DM. Ensaio clínico randomizado recentes, concebidos para avaliar os potenciais benefícios obtidos com a redução dos níveis de PA sistólica para valores abaixo dos 120mmHg, mostraram um aumento do risco de eventos coronários, enfarte do miocárdio principalmente, naqueles pacientes com os níveis de PA mais baixos, em particular no subgrupo de hipertensos com DM de alto risco.²⁵

A fisiopatologia da HTA na DM é complexa, envolvendo interações fortes entre a predisposição genética e uma gama de fatores ambientais e biológicos, tais como maus hábitos alimentares, comportamento sedentário, retenção de sódio, obesidade abdominal, distúrbios autonómicos, rigidez e calcificação arterial precoce e disfunção endotelial.²⁴

A remodelação vascular, a disfunção endotelial e rigidez vascular são características comuns na HTA e DM. Um baixo grau de inflamação ocorre ao nível da vasculatura em várias condições que predispõem o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares. Níveis plasmáticos elevados de mediadores inflamatórios podem ser associados ao aumento do risco de ocorrência de DM e da doença cardiovascular. Os pacientes com HTA e doença coronária apresentam um aumento da concentração plasmática de diferentes marcadores e mediadores inflamatórios, incluindo várias moléculas de adesão de proteínas. Níveis elevados de mediadores inflamatórios têm sido demonstrados em pacientes com HTA e têm sido associados com o aumento do risco para o desenvolvimento da mesma.²⁵

Como já foi descrito, a DM pode contribuir quer para a doença macrovascular (doença coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular), quer para a doença microvascular (nefropatia, neuropatia, retinopatia) e estes efeitos negativos são potenciados em associação com a HTA.²⁶

Tem sido sugerido que os efeitos desfavoráveis da PA em diabéticos não são iguais relativamente a lesões micro e macrovasculares, embora seja discutível a influência dos níveis de PA em diferentes períodos circadianos. Em 2008 foram apresentados os resultados de 29 anos de um estudo do grupo UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), um estudo prospetivo multicêntrico, randomizado, cujo objetivo foi verificar se o melhor controlo glicémico em pacientes recém - diagnosticados com DM tipo 2, reduzia as complicações microvasculares.² Embora o objetivo inicial da investigação UKPDS fosse o anteriormente descrito, os investigadores rapidamente perceberam que os doentes incluídos no estudo tinham elevada prevalência de HTA.²⁷ Este estudo conclui que de facto o controlo glicémico nestes pacientes tem impacto no controlo das complicações microvasculares, mas para além disso, concluiu que a associação de HTA e DM tipo 2 aumenta o risco de

complicações relacionadas com a diabetes e que a redução da PA nestes pacientes reduz esse risco.^{2, 28, 29} Estudos posteriores têm demonstrado benefícios inequívocos no controlo da PA em doentes com DM tipo 2 na redução das complicações micro e macrovasculares.²⁷

Os estudos inicialmente realizados em pacientes diabéticos focaram-se no controlo da glicemia para redução das complicações cardiovasculares. Vários estudos foram feitos para avaliar os possíveis benefícios iniciais do controlo glicémico intensivo em termos de proteção cardiovascular, sendo que, depois de uma média de 5 anos de follow-up, os resultados foram muito semelhantes aos relatados no UKPDS, que concluíram que há uma redução significativa de 14% no risco de doença microvascular, não havendo nenhuma redução convincente no risco macrovascular.²⁸

O estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) *randomizou* 10251 pacientes diabéticos tipo 2 para receber terapêutica antidiabética intensiva ou a terapêutica *standard*. Neste estudo, prematuramente interrompido devido a mortalidade excessiva no grupo da terapia intensiva, devido a hipoglicemia, foi observada uma redução não significativa de 10% em enfartes do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou morte por causas cardiovasculares no grupo da terapia intensiva.²⁸

O estudo Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) foi um ensaio clínico controlado de redução da PA e tratamento intensivo de glicose no sangue em pacientes com DM tipo 2, que envolveu a colaboração de 215 centros em 20 países da Ásia, Austrália, Europa e América do Norte; randomizou mais de 10.000 pacientes com DM tipo 2 em esquema fatorial de tratamentos em quatro categorias, tendo mostrado também que o valor máximo da glicose em jejum foi significativamente associado a eventos micro e macrovasculares.⁸ O estudo ADVANCE, além de se focar nos resultados obtidos com o controlo glicémico intensivo, também avaliou os efeitos da administração de um IECA (inibidor da enzima conversora de angiotensina) em combinação com diurético, em indivíduos diabéticos tipo2, mostrando uma diminuição no risco relativo de eventos micro ou macrovasculares.²⁸

O estudo Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) *randomizou* 1791 pacientes com diabetes tipo 2 para receber terapêutica antidiabética intensiva ou a terapêutica *standard*. Neste estudo houve uma redução não significativa de 12% nas complicações cardiovasculares para o controlo glicémico intensivo.²⁸

Assim, os estudos ADVANCE, ACCORD, e os ensaios VADT confirmaram as conclusões dos estudos UKPDS e The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que o controle intensivo da glicemia não confere reduções significativas no risco de doença macrovascular, a curto prazo, enquanto reduz o risco de complicações microvasculares.²⁸

Dado que as conclusões destes estudos não favoreciam o controlo apertado da glicemia como determinante na redução da doença macrovascular, outros estudos foram

feitos para estudar o impacto da redução apertada da PA em pacientes diabéticos, muitos desses estudos dentro do UKPDS. O estudo Hypertension in Diabetes Study (HDS), foi incorporado na UKPDS em 1987, dado o reconhecimento da necessidade do controlo da PA em pacientes diabéticos, pois a HTA é um importante fator de risco para doença vascular nestes pacientes. Este estudo veio reconhecer a importância de um controlo apertado da PA em pacientes hipertensos e diabéticos, de acordo com os resultados do ensaio Hypertension Optimal Treatment (HOT).^{28, 27} Na investigação HDS uma diferença de 10/5mmHg do controlo apertado para o menos apertado da PA foi associado a uma redução em cerca de 1/4 nos *endpoints* relacionadas com a DM, em cerca de 1/3 nas mortes relacionadas com complicações da DM, em cerca de 1/2 nos acidentes vasculares cerebrais, em mais de 1/2 nos casos de insuficiência cardíaca e uma diminuição de cerca de 1/3 da doença microvascular (diminuindo a progressão da retinopatia). Assim, este estudo mostrou claramente que houve uma tendência de melhoria nos *endpoints* com o controlo da PA. Apesar de antigo, este estudo teve um grande impacto na prática clínica em todo o mundo e elevou o controlo da PA em pacientes diabéticos tipo 2. Com este estudo percebeu-se que a HTA em doentes com DM tipo 2 é quase uma regra e não uma exceção; percebeu-se que a HTA era perigosa e aumentava o risco de desenvolvimento prematuro de complicações da DM e que, sem tratamento, em última análise, contribuíram para a mortalidade prematura. Os dados obtidos mostram claramente que a intensificação do controlo da PA reduziu as principais complicações da DM, incluindo a redução significativa na morte relacionada com a DM, o acidente vascular cerebral e a doença microvascular, benefícios estes que pareceram maiores do que apenas o controlo apertado da glicemia.²⁷

Os resultados obtidos no estudo UKPDS-HDS foram subsequentemente reavaliados após um período de 10 anos para estudar a possível persistência a longo prazo dos efeitos benéficos das intervenções durante o estudo para além do período de intervenção. Contudo, uma avaliação dos doentes após o término do estudo HDS mostrou que as diferenças existentes entre o grupo de redução intensiva da PA e o grupo com redução menos intensiva, com benefício da redução mais intensiva, foram perdidas 2 anos após a interrupção da estratégia de controlo apertado da PA. Esta ausência de benefícios duradouros e sustentáveis para o controlo da PA, quando o controlo apertado é interrompido, mostrou que, para manter os benefícios, o controlo apertado da PA em doentes diabéticos tipo 2 tem de ser mantido ao longo do tempo. O estudo HDS veio demonstrar que o controlo apertado da PA em doentes diabéticos tipo 2 precisa de pouco tempo para surtir efeito, no entanto, se estas estratégias são interrompidas, ao fim de pouco tempo, este benefício perde-se.²⁸ O estudo UKPDS 36 teve como objetivo determinar a relação entre a PA sistólica ao longo do tempo e o risco de complicações macrovasculares ou microvasculares em pacientes com DM tipo 2. Neste estudo a incidência de complicações clínicas foi significativamente associada com a PA sistólica. Cada 10mmHg de diminuição da PA

sistólica média foi associada com redução de 12% no risco de complicação relacionada com a diabetes, 15% de mortes relacionadas com a diabetes, 11% de enfartes do miocárdio e 13% de complicações microvasculares. Esta análise observacional fornece uma estimativa da redução do risco que pode existir com a redução da PA em doentes diabéticos. Desta investigação concluiu-se que o risco de complicações diabéticas está fortemente associado com o aumento da PA e que qualquer redução desta é suscetível de reduzir o risco dessas complicações, sendo que o risco mais baixo estaria nos pacientes com PA sistólica inferior a 120mmHg.²⁹

O estudo UKPDS 38 teve como objetivo determinar se o controlo apertado da PA prevenia complicações macrovasculares e microvasculares em pacientes com DM tipo 2. Os resultados mostraram que a PA média durante o acompanhamento foi significativamente reduzida no grupo atribuído para controlo apertado da PA (144/82mmHg), em comparação com o grupo designado para um controlo menos apertado (154/87mmHg). As reduções do risco no grupo atribuído a um controlo apertado comparativamente com o atribuído a um controlo menos apertado foram de 24% de redução dos *endpoints*, redução de 27% das mortes relacionadas com a DM, 44% de redução em acidentes vasculares cerebrais, e uma redução de 37% na doença microvascular. Após nove anos de seguimento do grupo atribuído ao controlo apertado da PA, verificou-se uma redução de 30% no risco de deterioração da retinopatia e uma redução de 47% do risco de deterioração da acuidade visual. Os investigadores concluíram que o controlo apertado da PA em pacientes com HTA e DM tipo 2 leva a uma redução clinicamente importante no risco de mortes relacionada com a DM, reduzindo assim as complicações relacionadas com a diabetes, como a progressão da retinopatia diabética e a deterioração da acuidade visual.⁷

Estudos observacionais prospetivos têm demonstrado que mesmo pequenas reduções da pressão arterial reduzem a incidência de eventos cardiovasculares (objetivo de pressão arterial <150/85mmHg); o estudo UKPDS considerou valores ainda mais baixos da PA como sendo o ideal no controlo apertado da PA para doentes com DM tipo 2 (objetivo ≤129/80mmHg).²⁸

Uma meta-análise de estudos que se seguiu à UKPDS concluiu que a redução da PA per si é o principal meio de alcançar benefícios na redução da doença micro e macrovascular.²⁷

Assim, parece haver evidência inequívoca de que, para os indivíduos hipertensos, com ou sem DM, os benefícios do tratamento anti-hipertensivo no que toca à redução dos *endpoints* vasculares, aparecem logo após a aplicação do tratamento, de acordo com o que foi observado no estudo UKPDS.²⁸

Vários estudos consideraram que um melhor controlo da PA em pacientes diabéticos foi associado a uma redução eficaz no risco de complicações cardiovasculares e nefropatia, proporcionando uma economia considerável nos custos de saúde. Enquanto o tratamento

da glicemia em pacientes com DM tipo 2 é difícil por causa da hiperglicemia progressiva é mais fácil manter um melhor controlo da PA, embora este seja melhor conseguido com o recurso a fármacos. Como o risco de complicações da DM aumenta em qualquer estadio da HTA, é importante recorrer a mudanças do estilo de vida e eventualmente recorrer a fármacos antihipertensores para diminuir a PA nestes pacientes.²⁹

Estudos de controlo da HTA em pacientes com DM referem que um melhor controlo da PA leva a reduziu substancialmente os riscos de eventos cardiovasculares e morte. Além disso sugerem que, em pacientes com DM, o controlo da HTA também reduz o risco de eventos microvasculares, incluindo a incapacidade funcional em fase terminal (como diminuição da acuidade visual e doença renal em estadio final). A redução do risco de complicações recorrendo ao controlo agressivo da PA em pacientes com DM é substancialmente maior do que a observada na população em geral que tem níveis de PA semelhantes. Foi já sugerido que o controlo da HTA é extremamente eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade dentro de um período de 4 a 6 anos. Além disso, o controle da hipertensão parece ser mais eficaz do que o controlo glicémico na redução de eventos microvasculares.³⁰

Estima-se que, em pacientes diabéticos, qualquer valor aumentado de PA sistólica esteja associado a um aumento em cerca de duas vezes nas taxas de mortalidade cardiovascular ajustadas por idade. Por exemplo, um paciente diabético com uma PA sistólica entre 120-139mmHg tem uma taxa de mortalidade cardiovascular semelhante a um paciente sem DM cuja PA sistólica é 160-179mmHg. A causa exata do aumento da morbidade e mortalidade associadas à HTA em pessoas com DM independente de outros fatores de risco não é clara.

A MAPA 24 horas permite identificar valores de PA diurnos e sobretudo os valores noturnos que apresentam um elevado valor preditivo de risco cardiovascular superior a quaisquer outras formas de registo da pressão arterial.¹⁶ Para além da elevação dos valores absolutos da PA diurna e noturna também a atenuação das habituais descidas noturnas da PA em pacientes com HTA e / ou DM é um provável contributo para o aumento do risco cardiovascular; vários estudos sugerem que um paciente com perfil tensional "não-dipper" (descida da PA noturna inferior a 10% relativamente à PA diurna) apresenta um risco cardiovascular mais elevado que um paciente com perfil dipper (descida da PA noturna superior ou igual a 10% relativamente à PA diurna) embora se saiba que os valores absolutos da PA noturna são o principal determinante independente do risco cardiovascular.²⁵

Assim, os estudos feitos ao longo do tempo mostraram que é cada vez mais importante perceber se o efeito da PA em doentes diabéticos tipo 2 tem a mesma expressão na doença microvascular e macrovascular. Existe evidência de que os valores absolutos da PA noturna constituem, de entre todas as formas de avaliação da PA, aqueles com relação mais estreita com morbilidade e mortalidade cardiovascular.²⁸ Pesquisas recentes sugerem o aumento da PA de manhã como um novo marcador de risco na MAPA.³¹

Vários estudos demonstraram a associação entre a rigidez arterial, determinada pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP) e o risco cardiovascular. A VOP aórtica (carótido-femoral) está bem correlacionada com a hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose carotídea, aterosclerose sistémica e, especialmente, doença coronária. Está também bem estabelecida a correlação da VOP com a dislipidemia e, particularmente, a DM tipo II, em indivíduos hipertensos e não-hipertensos, sugerindo que a VOP possa representar um marcador da influência aterosclerótica sobre o aumento da rigidez arterial.³²

Alterações progressivas da parede arterial, conduzem à doença aterosclerótica, que, em estadios mais avançados, conduz a eventos clínicos vasculares. Estas alterações morfológicas da parede podem ser observadas recorrendo à Ultrassonografia, com a utilização do modo B. Esta é uma técnica de alta resolução, não invasiva, sendo um dos melhores métodos para deteção dos primeiros estadios da doença aterosclerótica, bem como a avaliação da sua progressão, desde o aumento da espessura da camada íntima-média (EIM) até à formação de placas ateroscleróticas e sua evolução. Muitos estudos foram feitos usando, com sucesso, a medição da EIM, para monitorizar alterações da parede arterial e a sua associação com fatores de risco vasculares. O aumento da EIM é visto como um marcador precoce da doença aterosclerótica.³³

Segundo o Score de Risco da Sociedade Europeia de Cardiologia, que avalia o risco de doença cardiovascular fatal em 10 anos, em regiões de alto risco da Europa, por sexo, idade, PA sistólica, colesterol total e tabagismo, o risco pode ser mais elevado do que o indicado nos gráficos, em indivíduos assintomáticos com evidência de aterosclerose pré-clínica, por exemplo presença de placas na avaliação ultrassonográfica.ⁱ Assim, a avaliação da doença aterosclerótica torna-se muito importante também para a previsão global do risco cardiovascular.

ⁱ Consultado em http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf

2. Justificação do Projeto

A HTA e a DM são um problema crescente de saúde pública mundial e apesar de já terem sido feitos vários estudos nesta área, algumas lacunas no conhecimento ainda continuam por preencher.

Como já descrito na introdução, a maioria dos estudos feitos focou-se no controlo da glicemia para redução das complicações cardiovasculares e na procura de valores até aos quais se deve reduzir a PA nos doentes que associam a HTA e DM, para diminuir as complicações micro e macrovasculares. Assim, os estudos ADVANCE, ACCORD, e os ensaios VADT confirmaram as conclusões dos estudos UKPDS e DCCT, que concluíram que o controlo intensivo da glicemia não confere reduções significativas no risco de doença macrovascular, a curto prazo, enquanto reduz o risco de complicações microvasculares.

Estudos posteriores como o HDS e o HOT reconheceram a importância de um controlo apertado da PA nestes pacientes para redução das complicações micro e macrovasculares.

Outros estudos associaram o aumento da PA sistólica ao aumento nas taxas de mortalidade cardiovascular e outros sugeriram que o facto de não existirem as habituais descidas noturnas em pacientes com diabetes e HTA pudesse estar associado com o aumento da morbilidade e mortalidade independentemente de outros fatores de risco.

É inequívoco que a DM contribui para a doença micro e macrovascular e que a HTA potencia estes efeitos negativos. Contudo, tem sido sugerido que os efeitos desfavoráveis da PA em doentes com DM não são iguais relativamente a lesões micro e macrovasculares e que os níveis de PA em diferentes períodos circadianos influenciam de diferentes formas as lesões micro e macrovasculares.

Assim, este estudo surge numa tentativa de responder a estas questões tentando perceber de que forma a DM determina o atingimento micro ou macrovascular da circulação cerebral e sistémica em pacientes com HTA, tentando ainda identificar parâmetros da PA que favoreçam maior morbilidade nos diabéticos.

Este estudo pode fornecer informações clinicamente úteis para ajudar na prevenção e tratamento destes pacientes, para que se possa diminuir os efeitos adversos destas patologias na micro e macrocirculação e consequentemente a mortalidade e morbilidade cardiovascular e os gastos em saúde.

3. Objetivos

3.1 Objetivos gerais:

Este trabalho tem como objetivos gerais:

3.1a. Determinar de que forma a DM tipo 2 determina o atingimento micro ou macrovascular da circulação cerebral e sistémica em pacientes com HTA;

3.1b. Identificar parâmetros da variação circadiana da PA que favoreçam maior morbilidade nos DM.

3.2 Objetivos específicos:

Os objetivos específicos determinados foram:

3.2a. Avaliar de que forma a DM tipo 2 determina o atingimento de patologia retiniana em pacientes com HTA;

3.2b. Avaliar de que forma a DM tipo 2 determina o atingimento de nefropatia em pacientes com HTA;

3.2c. Avaliar de que forma a DM tipo 2 determina o atingimento de patologia carotídea em pacientes com HTA;

3.2d. Avaliar de que forma a DM tipo 2 determina a rigidez aórtica em pacientes com HTA;

3.2e. Identificar parâmetros da variação circadiana da PA variação circadiana da PA que favoreçam maior morbilidade nos DM: valores de 24horas, diurnos, noturnos, percentagem de variação diurna/noturna.

4. Métodos

O projeto deste estudo foi avaliado e aprovado pela comissão de ética do Hospital Pedro Hispano, da ULS Matosinhos, EPE, integrando parte de uma investigação mais vasta dirigida aos marcadores de risco da doença cerebral de pequenos vasos.

Os participantes do estudo foram recrutados aleatoriamente na consulta especializada de hipertensão do Hospital Pedro Hispano.

Foi obtido o consentimento informado dos participantes para a realização dos estudos/exames complementares de diagnóstico. Os pacientes selecionados foram agrupados da seguinte forma:

- A) Pacientes hipertensos não diabéticos;
- B) Pacientes hipertensos diabéticos (diabetes mellitus tipo 2).

Foram excluídos do estudo indivíduos com antecedentes de doença coronária, vascular periférica ou vascular cerebral sintomática, indivíduos com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ e indivíduos em que não fosse possível avaliar o fundo de olho por ausência de transparência dos meios e indivíduos com menos de 40 anos e mais de 79 anos (critério arbitrário).

Para a concretização deste estudo observacional e transversal comparámos a presença de marcadores de doença microvascular e macrovascular em doentes hipertensos com e sem DM tipo 2, sem manifestação clínica ainda de doença cerebrovascular. Foi avaliada a presença de outros fatores de risco vascular (FRV), o controlo da PA pelo MAPA 24 horas, a rigidez aórtica pela VOP, a presença de placas ateroscleróticas e a EIM carotídeas por eco-Doppler cervical, a presença de retinopatia por retinografia, bem como o respetivo *score* de doença microvascular retiniana (sDMR) e a presença de sinais laboratoriais de nefropatia.

Cada indivíduo realizou as seguintes avaliações:

- a. Avaliação clínica e laboratorial;
- b. Monitorização ambulatória da pressão arterial (medição da PA durante 24 horas);
- c. Avaliação de rigidez aórtica pela velocidade da onda de pulso;
- d. Eco-Doppler cervical: presença de placas ateroscleróticas, espessura íntima-média;
- e. Retinografia: presença de retinopatia e *score* de doença microvascular retiniana.

Para minimizar a variabilidade inter-observador cada uma das avaliações foi efetuada sempre pelo mesmo profissional com experiência na área, exceto para as análises laboratoriais de sangue e urina.

4.1. Avaliação clínica e laboratorial

Numa coorte de doentes hipertensos, com ou sem DM já conhecidos, para além de avaliação clínica com história e realização de exame físico geral, foram especificados os seguintes parâmetros: idade, género; antecedentes de etilismo, tabagismo, doença vascular cerebral, coronária ou arterial periférica; história medicamentosa especificando tipo de fármacos anti-HTA, antidiabéticos orais (ADO) e estatinas; avaliação laboratorial incluindo perfil lipídico, *clearance* da creatinina (Clcr) e hemoglobina glicada (HbA1c).

4.2. Monitorização ambulatória da pressão arterial (medição da PA durante 24 horas)

A PA foi monitorizada durante 24h usando um dispositivo portátil não-invasivo (Spacelabs 90217, Spacelabs Healthcare, Issaquah, WA). O registo automático da PA foi programado para ocorrer com um intervalo de 20 minutos durante o dia e de 30 minutos durante a noite, de acordo com a rotina de sono e vigília do paciente. A HTA foi diagnosticada como PA sistólica 24h (PAS) > 129 mmHg e/ou pressão arterial diastólica 24h (PAD) > 80 mmHg. O perfil *Dipper* definiu-se quando a descida da PA noturna foi \geq a 10% relativamente à PA diurna; o perfil não-*Dipper* foi definido quando descida da PA noturna < a 10% relativamente à PA diurna.³¹

4.3. Rigidez aórtica pela velocidade da onda de pulso

A VOP é uma onda de pressão gerada pela ejeção ventricular, que sai do coração com uma determinada velocidade. A onda de pulso é normalmente refletida em qualquer ponto de descontinuidade estrutural ou geométrica da árvore arterial, gerando uma onda refletida, que caminha em sentido retrógrado através da aorta ascendente. O aumento da rigidez arterial causa aumento na velocidade de propagação da onda de pulso pela aorta e grandes artérias (aumento da velocidade da onda de pulso – índice de rigidez arterial).³²

Para a determinação da VOP carótido-femoral (que expressa a VOP aórtica), na posição supina, são colocados dois transdutores sensíveis à pressão sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita. A distância entre as duas artérias foi medida diretamente sobre o corpo usando uma fita métrica e o VOP calculada como a distância dividida pelo tempo (m/s).^{31, 32}

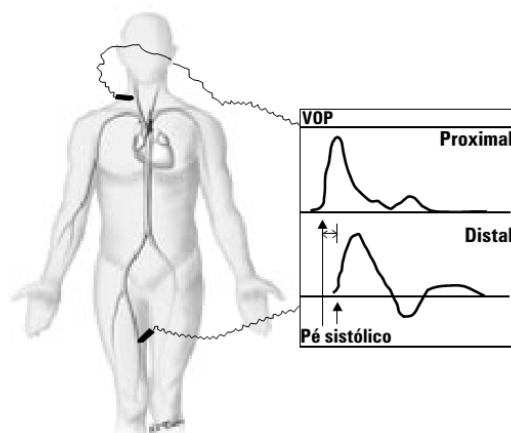


Figura 1: Cálculo da velocidade de onda de pulso.³²

4.4 Eco-Doppler cervical: presença de placas ateroscleróticas, espessura íntima-média

A avaliação imagiológica ultrassonográfica bilateral dos segmentos cervicais das artérias carótidas comuns, externas e internas foi executada com um aparelho de ultrassom GE Vivid E. A avaliação foi efetuada de acordo com os critérios de Mannheim, um consenso sobre a medição da EIM na carótida e sobre critérios para classificação como placa aterosclerótica.³² A medição da EIM foi realizada bilateralmente na artéria carótida comum (ACC) distal, numa zona livre de placas, onde o padrão de linha dupla foi observado. Esta medição tem a vantagem de ser mais precisa e reproduzível, podendo ser padronizado por análise computadorizada. Foram recolhidas imagens longitudinais da carótida comum bilateralmente, onde a camada íntima-média estivesse bem definida para análise *offline*, com o recurso ao programa de medição automática *M'Ath software*. A medição foi efetuada num segmento de cerca de 10 mm na parede posterior da artéria carótida comum, a uma distância de pelo menos 5 mm da bifurcação, numa região livre de placa. Placa aterosclerótica foi definida como espessamento focal superior a 1,5 mm ou quando este era superior a 50% ou 0,5 mm relativamente à espessura íntima-média adjacente.³³ As placas ateroscleróticas foram caracterizadas em relação à percentagem de estenose luminal (diâmetro de lúmen patente/diâmetro da artéria no local da placa).

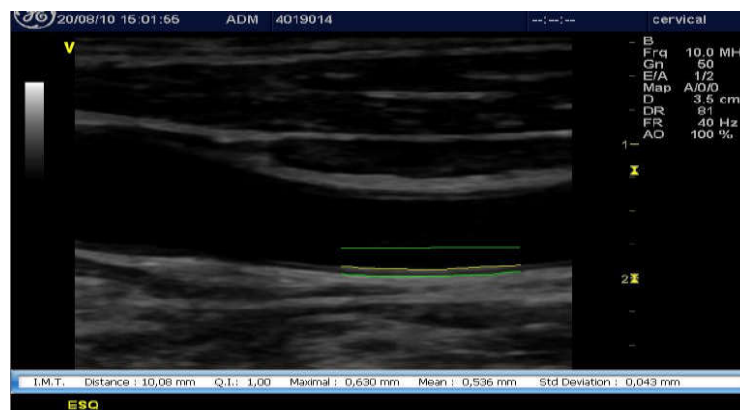


Figura 2: Medição automática da espessura da íntima-média pelo programa *M'ath*.

4.5 Retinografia

Foram obtidas imagens digitais a cores e sem vermelho da retina com uma câmara digital de alta resolução não-midriática (VISUCAM PRO NM - Carl Zeiss Meditec, 2009), usando um ângulo de campo de 45° e um sensor de captura de ZK5 com 5,0 megapixels (2196x1958). Efetuou-se midríase farmacológica, sempre que necessário devido a opacidades provocadas por leucomas da córnea, cataratas ou pupilas muito pequenas.

Para fins de avaliação e para a construção de uma imagem base com veracidade, cada imagem da retina foi marcada manualmente com as seguintes informações: 1) disco ótico (OD), centro do disco ótico (ODC) e raio do disco ótico (ODR); 2) centro de mácula (MC) e raio macular central (CMR); 3) largura das veias e das artérias numa região definida entre 2,0-3,0 ODR do centro do disco ótico. O rácio artéria-veia foi medido usando um protocolo definido.³⁴ A fim de maximizar os dados obtidos através da retina, o oftalmologista que avaliou as imagens de fundo de olho também as classificou quanto à microvasculopatia detetável e quanto ao estadio da mesma, segundo os seguintes indicadores: reflexo anormal da luz da vasculatura retiniana (fios de cobre e fios de prata das arteríolas como resultado de aterosclerose); revestimento dos vasos; atenuação focal ou generalizada do calibre das arteríolas; sinal de Gunn: afilamento das porções proximal e distal da vénula; angulação anormal dos ramos arteriais da retina, bem como a deflexão anormal do curso da veia (sinal Salus); presença de exsudados intrarretinianos rígidos; presença de manchas em forma de algodão ou exsudados leves; hemorragias retinianas e sua classificação como superficial ou profunda; alterações da remodelação devido à não-perfusão capilar (presença de microaneurismas, shunts e colaterais); presença de anormalidades intrarretinianas macro (IRMA) detetáveis e neovascularização; presença de trombos ou êmbolos intraluminais.

Para avaliação da retinopatia foi criado um *score* de retinopatia, com atribuição de 1 ponto por cada alteração na retina, com um máximo de 11 pontos, cuja atribuição total correspondia ao máximo da gravidade da doença. As 11 alterações da retina consideradas foram:

- Alteração reflexo vascular;
- Estreitamento arteriolar;
- Hialinização vascular;
- Cruzamentos arterio-venosos – Gunn;
- Deflexão vascular – salus;
- Hemorragias retinianas;
- Exsudados moles;
- Exsudados duros;
- Êmbolos ou trombos;
- Remodeling vascular;
- Oclusões vasculares.

4.6 Análise estatística

A análise dos dados foi feita usando o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22.

Após avaliação da distribuição das variáveis pelo teste Shapiro-Wilk, as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelos testes de Mann-Whitney e qui-quadrado. A relação entre as variáveis independentes a VOP, EIM, DMR foram estudadas por regressão linear simples. As variáveis com associação significativa com as variáveis independentes foram posteriormente incluídas em modelos de regressão linear múltipla. Foi usado um nível de significância $(p) < 0,005$.

Para a análise multivariada foram criados 3 modelos para cada variável EIM, VOP e DMR *score*, pois após a análise de multicolinearidade para os valores de PAS de 24h, dia e noite, na MAPA, verificou-se que as variáveis estavam fortemente correlacionadas.

5. Resultados

Selecionaram-se 155 doentes hipertensos, dos quais 14 foram excluídos por estarem fora do intervalo de idades definido; assim a análise final incidiu sobre 141 doentes hipertensos, 70 dos quais também diabéticos. A tabela 2 apresenta as características clínicas e laboratoriais de ambos os grupos. Relativamente aos doentes hipertensos não diabéticos, os doentes hipertensos com DM eram, de forma significativa, mais frequentemente homens, mais idosos, apresentavam valores mais elevados de PA sistólica nas 24 horas, da PA sistólica durante a noite, níveis mais elevados de HgA1c e níveis inferiores de HDL-C e de LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e uma percentagem menor de descida noturna da PA diastólica mas não da PA sistólica.

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais dos grupos com e sem DM

	Com DM (N=70)	Sem DM (N=71)	p*
Género masculino, n (%)	60	41	0,023
Idade, anos (média, DP)	62 ± 9	57 ± 14	0,007
Dislipidemia, n (%)	74	66	0,294
Obesidade, n (%)	57	47	0,205
Alcoolismo, n (%)	33	20	0,076
Tabagismo, n (%)	19	9	0,078
HgA1c (média, DP)	6,9±1,3	5,5±0,39	<0,001
Colesterol total, mg/dL (média, DP)	185±35	196±34	<0,017
LDL, mg/dL (média, DP)	108±31	120±31	0,013
HDL, mg/dL (média, DP)	44±12	48±11	0,010
TG, mg/dL (média, DP)	164±106	142±75	0,260
MAPA PAS 24h, mmHg (média, DP)	140 ± 17	135±15	0,043
MAPA PAD 24h, mmHg (média, DP)	82±11	83±11	0,819
MAPA PAS Dia, mmHg (média, DP)	146±18	141±16	0,088

MAPA PAD Dia, mmHg (média, DP)	85±12	87±12	0,441
MAPA PAS Noite, mmHg (média, DP)	129±17	123±15	0,024
MAPA TAD Noite, mmHg (média, DP)	74±11	73±11	0,380
% Descida Noturna PAS	11±6	12±6	0,500
% Descida Noturna PAD	13±8	16±7	0,011
PAS casual	161±25	154±25	0,092
PAD casual	90±14	91±12	0,465
TFG estimada (ml/min/1,73m²)	94±29	91±28	0,366
Albuminúria (mg/24h)	121±285	135±536	0,093
* valor de significância estatística do teste qui-quadrado e Mann-whitney comparando os grupos com e sem DM; DP – desvio padrão; HgA1c – hemoglobina glicada; LDL – lipoproteína de baixa densidade; HDL – lipoproteína de alta densidade; TG – triglicerídeos; MAPA – monitorização ambulatória da pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; TFG – taxa de filtração glomerular			

A tabela 3 mostra os parâmetros de doença micro e macrovascular nos doentes com e sem DM. O grupo com DM apresentou valores mais elevados de VOP (p=0,001) e EIM (p<0,010), maior prevalência de placas carotídeas (p=0,003) e maior prevalência de nefropatia (p=0,003).

Tabela 3: Marcadores de lesão micro e macro vascular nos grupos com e sem DM

	Com DM	Sem DM	p*
VOP, m/s (média, DP)	11,4 ± 1,8	10,6 ± 1,6	0,002
EIM, mm (média, DP)	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,11	0,010
Placas carotídeas (presença), %	67	42	0,003
Retinopatia (presença), %	62	48	0,086
sDMR	2,3 ± 2,7	1,6 ± 2,1	0,235
Nefropatia (presença), %	48	24	0,003
Doença coronária (presença), %	6	6	0,967
Doença arterial periférica (presença), %	6	4	0,570
*valor da significância estatística do teste qui-quadrado e Mann-whitney comparando os grupos com e sem DM; VOP – velocidade de onda de pulso; DP – desvio padrão; EIM – espessura íntima-média; sDMR – score de doença microvascular retiniana			

A tabela 4 mostra os fármacos prescritos nos doentes com e sem DM. O grupo com DM apresentou maior toma de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou ARA - antagonistas do recetor da angiotensina) ($p=0,004$), de estatinas ($p<0,001$) e de antiagregantes ($p=0,001$).

Tabela 4: Fármacos nos grupos com e sem DM

	Com DM	Sem DM	p*
Diurético, %	74	59	0,057
Inib SRAA (IECA ou ARA), %	94	78	0,004
Antagonista Cálcio, %	57	45	0,152
β -bloqueador, %	33	24	0,240
Estatina, %	81	45	<0,001
Antiagregante, %	44	18	0,001

* valor da significância estatística do teste qui-quadrado e Mann-whitney comparando os grupos com e sem DM; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA - antagonistas do recetor da angiotensina

Para a análise multivariada foram criados 3 modelos para cada variável EIM, VOP e DMR score, pois após a análise de multicolinearidade para os valores de PAS nas 24h, dia e noite, na MAPA, verificou-se que os valores de *Variance inflation factor (VIF)* eram superiores a 10, o que indica que as variáveis estão fortemente correlacionadas (VIF MAPA PAS 24h = 93; VIF MAPA PAS dia = 52; VIF MAPA PAS noite = 12).

Nas tabelas 5, 6, 7 e 8 podem ver-se as relações entre as variáveis estudadas. A EIM foi significativamente predita pela idade ($p<0,001$), pela HgA1c ($p=0,005$), pela PAS nas 24 horas ($p=0,002$), pela PAS durante o dia ($p=0,003$) e pela PAS durante a noite ($p=0,012$). A VOP foi significativamente predita pela PAS nas 24 horas ($p<0,001$), pela PAS durante o dia ($p<0,001$) e pela PAS durante a noite ($p<0,001$). O sDMR foi significativamente predito pela PAS nas 24 horas ($p=0,052$), pela PAS durante o dia ($p=0,039$) e pela PAS durante a noite ($p=0,097$). A albuminúria foi significativamente predita apenas pelo valor dos triglicérideos.

Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos

Tabela 5: Relação entre as variáveis estudadas e a EIM; análise univariada e multivariada

EIM						
	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	β	IC 95%	p*	β	IC 95%	p*
Variáveis demográficas						
IMC	0,086	-0,003; 0,008	0,311			
Idade	0,386	0,003; 0,007	<0,001	0,351	0,003; 0,007	<0,001
Género	0,230	0,017; 0,099	0,006	0,077	-0,022; 0,061	0,346
Variáveis clínicas						
Tabaco	0,176	0,004; 0,126	0,037	0,136	-0,006; 0,106	0,079
Tabagismo (cigarros)	0,154	0,000; 0,009	0,070			
Álcool	-0,045	-0,061; 0,035	0,595			
Álcool (g)	-0,044	-0,006; 0,003	0,604			
Diurético	0,193	0,008; 0,096	0,022	0,083	-0,021; 0,066	0,302
Inib SRAA (IECA ou ARA)	0,199	0,012; 0,132	0,018	0,056	-0,039; 0,081	0,492
Antag Cálcio	0,137	-0,007; 0,007	0,106			
β -bloqueador	-0,156	-0,090; 0,003	0,064			
Estatina	0,088	-0,021; 0,067	0,300			
Antiagregante	0,095	-0,020; 0,072	0,261			
MAPA PAS 24h	0,250	0,001; 0,003	0,004	0,241	0,001; 0,003	0,002ⁱⁱ

ⁱⁱ Modelo 1 de regressão linear múltipla (EIM).

Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos

MAPA PAD 24h	-0,020	-0,002;0,002	0,816			
MAPA PAS dia	0,236	0,001; 0,003	0,006	0,237	0,001; 0,003	0,003ⁱⁱⁱ
MAPA PAD dia	-0,051	-0,002; 0,001	0,557			
MAPA PAS noite	0,238	0,001; 0,003	0,006	0,200	0,000; 0,003	0,012^{iv}
MAPA PAD noite	0,003	-0,002; 0,002	0,970			
% descida PAS	-0,047	-0,004; 0,003	0,594			
% descida PAD	-0,119	-0,005;0,001	0,173			
Análises						
DM	0,201	0,009; 0,092	0,017	-0,087	-0,071; 0,026	0,361
Clcr	-0,162	-0,001; 0,000	0,054			
HBA1c	0,268	0,012; 0,048	0,001	0,260	0,009; 0,050	0,005
Colesterol total	0,019	-0,001; 0,001	0,822			
HDL – C	-0,068	-0,003; 0,001	0,425			
LDL-C	0,029	-0,001; 0,001	0,731			
Triglicerídeos	0,033	0,000; 0,000	0,697			
Albuminúria	0,055	0,000; 0,000	0,517			
* valor da significância estatística da regressão linear simples e múltipla comparando os grupos com e sem DM; EIM – espessura íntima-média; IMC – índice de massa corporal; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; IECA – enzima conversora da angiotensina; ARA - antagonistas do recetor da angiotensina; MAPA – monitorização ambulatória da pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; DM – diabetes mellitus; Clcr – <i>clearance</i> de creatinina; HBA1c – hemoglobina glicada; HDL – lipoproteína de alta densidade; C – colesterol; LDL – lipoproteína de baixa densidade						

ⁱⁱⁱ Modelo 2 de regressão linear múltipla (EIM).

^{iv} Modelo 3 de regressão linear múltipla (EIM).

Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos

Tabela 6: Relação entre as variáveis estudadas e a VOP; análise univariada e multivariada						
VOP						
	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	β	IC 95%	p*	β	IC 95%	p*
Variáveis demográficas						
IMC	0,080	-0,037; 0,104	0,346			
Idade	0,164	0,000; 0,059	0,051			
Género	0,076	-0,316; 0,842	0,371			
Variáveis clínicas						
Tabaco	-0,028	-0,992; 0,707	0,741			
Tabagismo (cigarros)	0,019	-0,056; 0,071	0,821			
Álcool	-0,045	-0,835; 0,484	0,599			
Álcool (g)	0,035	-0,051; 0,078	0,683			
Diurético	0,162	-0,015; 1,201	0,056			
Inib SRAA (IECA ou ARA)	0,023	-0,717; 0,947	0,786			
Antag Cálcio	-0,011	-0,619; 0,543	0,898			
β-bloqueador	0,203	0,150; 1,412	0,016	0,095	-0,245; 0,980	0,238
Estatina	0,200	0,129; 1,308	0,017	0,132	-0,126; 1,100	0,119
Antiagregante	0,097	-0,260; 0,987	0,252			
MAPA PAS 24h	0,419	0,029; 0,064	<0,001	0,525	0,033; 0,083	<0,001^v

^v Modelo 1 de regressão linear múltipla (VOP).

Relação entre os valores da monitorização ambulatorial da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos

MAPA PAD 24h	0,148	-0,003; 0,050	0,088			
MAPA PAS dia	0,400	0,025; 0,059	<0,001	0,443	0,024; 0,070	<0,001^{vi}
MAPA PAD dia	0,135	-0,005; 0,046	0,120			
MAPA PAS noite	0,431	0,030; 0,063	<0,001	0,542	0,034; 0,083	<0,001^{vii}
MAPA PAD noite	0,193	0,004; 0,058	0,025	-0,212	-0,070; 0,002	0,063
% descida PAS	-0,108	-0,078; 0,018	0,217			
% descida PAD	-0,100	-0,063; 0,016	0,251			
Análises						
DM	0,226	0,216; 1,347	0,007	0,109	-0,209; 0,972	0,203
Clcr	-0,132	-0,018; 0,002	0,120			
HBA1c	0,148	-0,028; 0,480	0,081			
Colesterol total	-0,104	-0,014; 0,003	0,220			
HDL-C	-0,058	-0,034; 0,017	0,496			
LDL-C	-0,148	-0,017; 0,001	0,083			
Triglicerídeos	0,078	-0,002; 0,005	0,360			
Albuminúria	0,100	0,000; 0,001	0,244			
* valor da significância estatística da regressão linear simples e múltipla comparando os grupos com e sem DM; VOP – velocidade de onda de pulso; IMC – índice de massa corporal; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; IECA – enzima conversora da angiotensina; ARA - antagonistas do recetor da angiotensina; MAPA – monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; DM – diabetes mellitus; Clcr – <i>clearance</i> de creatinina; HBA1c – hemoglobina glicada; HDL – lipoproteína de alta densidade; C – colesterol; LDL – lipoproteína de baixa densidade						

^{vi} Modelo 2 de regressão linear múltipla (VOP).

^{vii} Modelo 3 de regressão linear múltipla (VOP).

Tabela 7: Relação entre as variáveis estudadas e o DMR score; análise univariada e multivariada

DMR SCORE						
	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	β	IC 95%	p*	β	IC 95%	p*
Variáveis demográficas						
IMC	0,203	0,023; 0,220	0,016	0,169	0,002; 0,205	0,046
Idade	0,054	-0,029; 0,057	0,523			
Género	0,018	-0,736; 0,908	0,836			
Variáveis clínicas						
Tabaco	-0,065	-1,667; 0,736	0,445			
Tabagismo (cigarros)	-0,080	-0,133; 0,047	0,347			
Álcool	0,030	-0,765; 1,103	0,720			
Álcool (g)	0,017	-0,083; 0,101	0,846			
Diurético	-0,070	-1,232; 0,508	0,412			
Inib SRAA (IECA ou ARA)	0,063	-0,734; 1,618	0,459			
Antag Cálcio	0,041	-0,620; 1,023	0,628			
β-bloqueador	-0,020	-1,022; 0,801	0,811			
Estatina	0,008	-0,812; 0,892	0,926			
Antiagregante	0,076	-0,484; 1,285	0,372			
MAPA PAS 24h	0,191	0,003; 0,056	0,027	0,165	0,000; 0,051	0,052^{viii}

^{viii} Modelo 1 de regressão linear múltipla (DMR score).

Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos

MAPA PAD 24h	0,033	-0,030; 0,045	0,701			
MAPA PAS dia	0,196	0,004; 0,054	0,023	0,174	0,001; 0,050	0,039^{ix}
MAPA PAD dia	0,027	-0,031; 0,042	0,755			
MAPA PAS noite	0,185	0,002; 0,054	0,032	0,142	-0,004; 0,047	0,097^x
MAPA PAD noite	0,062	-0,025; 0,053	0,478			
% descida PAS	-0,012	-0,073; 0,063	0,894			
% descida PAD	-0,065	-0,077; 0,035	0,460			
Análises						
DM	0,127	-0,192; 1,439	0,133			
Clcr	0,009	-0,014; 0,015	0,914			
HBA1c	0,191	0,056; 0,771	0,024	0,143	-0,049; 0,671	0,090
Colesterol total	-0,001	-0,012; 0,012	0,993			
HDL – C	0,069	-0,021; 0,050	0,421			
LDL-C	-0,058	-0,017; 0,008	0,499			
Triglicerídeos	0,045	-0,003; 0,006	0,598			
Albuminúria	0,174	0,000; 0,002	0,041	0,129	0,000; 0,002	0,128
* valor da significância estatística da regressão linear simples e múltipla comparando os grupos com e sem DM; DMR score – score de doença microvascular retiniana; IMC – índice de massa corporal; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; IECA – enzima conversora da angiotensina; ARA - antagonistas do recetor da angiotensina; MAPA – monitorização ambulatória da pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; DM – diabetes mellitus; Clcr – clearance de creatinina; HBA1c – hemoglobina glicada; HDL – lipoproteína de alta densidade; C – colesterol; LDL – lipoproteína de baixa densidade						

^{ix} Modelo 2 de regressão linear múltipla (DMR score).

^x Modelo 3 de regressão linear múltipla (DMR score).

Tabela 8: Relação entre as variáveis estudadas e a albuminúria; análise univariada

Albuminúria			
Análise Univariada			
	β	IC 95%	p*
Variáveis demográficas			
IMC	0,123	-4,652; 30,329	0,149
Idade	0,020	-6,610; 8,360	0,818
Género	0,042	-108,395; 180,947	0,621
Variáveis clínicas			
Tabaco	0,080	-109,978; 310,173	0,348
Tabagismo (cigarros)	-0,015	-17,227; 14,435	0,862
Álcool	0,163	-277,994; 47,302	0,163
Álcool (g)	-0,100	-25,569; 6,524	0,243
Diurético	-0,001	-155,151; 152,568	0,987
Inib SRAA (IECA ou ARA)	0,096	-90,510; 329,068	0,263
Antag Cálcio	0,011	-135,717; 154,048	0,901
β -bloqueador	0,106	-59,213; 261,262	0,215
Estatina	0,066	-91,586; 209,470	0,440
Antiagregante	-0,019	-173,292; 137,956	0,823
MAPA PAS 24h	0,062	-3,031; 6,429	0,479
MAPA PAD 24h	-0,043	-8,327; 5,028	0,626
MAPA PAS dia	0,037	-3,547; 5,474	0,673
MAPA PAD dia	-0,069	-8,945; 3,846	0,432
MAPA PAS noite	0,125	-1,260; 7,940	0,153
MAPA PAD noite	0,010	-6,500; 7,311	0,908
% descida PAS	-0,164	-23,275; 0,525	0,061
% descida PAD	-0,118	-16,682; 3,115	0,178
Análises			
DM	-0,016	-158,676; 130,948	0,850
Clcr	-0,150	-4,783; 0,256	0,256
HBA1c	0,045	-46,690; 80,428	0,601
Colesterol total	0,023	-1,793; 2,365	0,786
HDL – C	0,055	-4,262; 8,315	0,525
LDL-C	-0,104	-3,721; 0,888	0,226
Triglicerídeos	0,189	0,087; 1,621	0,029

* valor da significância estatística da regressão linear simples comparando os grupos com e sem DM; IMC – índice de massa corporal; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; IECA – enzima conversora da angiotensina; ARA - antagonistas do recetor da angiotensina; MAPA – monitorização

ambulatória da pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; DM – diabetes mellitus; Clcr – *clearance* de creatinina; HBA1c – hemoglobina glicada; HDL – lipoproteína de alta densidade; C – colesterol; LDL – lipoproteína de baixa densidade

6. Discussão

No nosso estudo a prevalência de DM nos hipertensos foi superior à demonstrada em estudos datados de 2013 relativamente à população portuguesa⁴, quer no sexo masculino, quer no sexo feminino, o que poderá dever-se ao carácter especializado da consulta de onde foram recrutados (consulta de hipertensão arterial). Contudo, este facto vai de encontro à suspeita de alguns estudos²⁷ que dizem que a HTA em doentes com DM tipo 2 é quase uma regra e não uma exceção. A média de idades dos doentes diabéticos era superior à dos não-diabéticos, tal como os resultados publicados em 2014 que revelam que a prevalência da DM aumentava com o avançar da idade.⁵ Verificamos, ainda, que, tal como em estudos de prevalência da DM na população portuguesa, no nosso estudo a prevalência de DM foi superior nos homens.⁵

Neste estudo existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de hipertensos diabéticos e não-diabéticos, com níveis de hemoglobina glicada superiores no grupo de diabéticos, como seria de esperar, e níveis de colesterol total, colesterol LDL e HDL superiores no grupo de não-diabéticos, o que pode ser explicado pelo facto de haver diferenças significativas na toma de estatinas, que é superior nos doentes diabéticos, o que faz com que estes tenham níveis de colesterol mais controlados.

No que concerne à hipótese de os doentes que combinam HTA e DM terem mais complicações micro e macrovasculares, o nosso estudo é congruente com estas conclusões, já que no grupo de diabéticos tanto a doença microvascular (nefropatia) como a doença macrovascular (medida pela rigidez aórtica e presença de placas ateroscleróticas) é mais prevalente.²⁶ Apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas no *score* de retinopatia entre hipertensos e diabéticos, o que poderá dever-se ao tamanho da amostra, a análise mostrou valores de *score* mais elevados na população diabética, tal como seria de esperar.

A patologia retiniana, a rigidez aórtica e a patologia carotídea relacionaram-se com as PA sistólicas medidas no MAPA (24 horas, diurnas e noturnas), o que revela, tal como já foi sugerido pelo estudo UKPDS 36, que os valores da PA sistólicas são os mais associados com complicações clínicas.²⁹ Se a retinopatia é uma das principais complicações da DM, os resultados por nós obtidos sugerem que esta complicação é potenciada pela hipertensão arterial, como já referido na literatura.²⁵

Para além dos valores de PA sistólica, a patologia carotídea também se relacionou com a idade e os valores de hemoglobina glicada, o que não surpreende. Por um lado, o envelhecimento natural, por isso só, aumenta a probabilidade de desenvolvimento da aterosclerose; por outro, a exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência à insulina provocam alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, acelerando o seu curso clínico.³⁵

Relativamente à nefropatia, a DM parece ter um papel importante na doença, já que existem diferenças significativas entre o grupo de diabéticos e não-diabéticos, com maior prevalência de nefropatia nos diabéticos, tal como sugerido em alguma literatura², que relata que o efeito da DM em indivíduos hipertensos pode não ser igual ao nível de doença micro e macrovascular.

Os triglicerídeos mostraram ter um papel determinante na albuminúria e esta relação foi já sugerida na literatura. Uma investigação³⁶ que estudou a associação entre os lípidos e a microangiopatia diabética mostrou que a hipertrigliceridemia pode induzir a progressão da doença renal nos diabéticos. A variabilidade dos triglicerídeos foi associada com a incidência da microalbuminúria.

Assim, os resultados deste estudo vão de encontro aos obtidos nos estudos ADVANCE, ACCORD, ensaios VADT, estudos UKPDS e DCCT, ao mostrarem que o controle intensivo da glicemia pode não conferir reduções significativas no risco de doença micro e macrovascular, sendo de primordial importância o controlo da PA, sobretudo a sistólica, já que são estes os parâmetros que estão mais relacionados com as complicações. Como inicialmente revisto, os vários estudos UKPDS concluíram que a redução da PA per si é o principal meio para alcançar benefícios na redução da lesão micro e macrovascular,²⁷ contudo, pelos nossos resultados, não podemos descurar o efeito da DM na nefropatia, pelo que a combinação da redução dos níveis de glicose no sangue com a redução da PA poderá ser essencial para ajudar a minimizar o risco de complicações diabéticas em pacientes com DM tipo 2.³⁷

De realçar que, relativamente aos parâmetros da PA circadiária que favoreçam maior morbidade nos DM, apenas os valores de PA sistólica se revelaram determinantes. Vários estudos^{38,39} têm sugerido que os perfis circadiários de descida noturna da PA apresentam importante valor prognóstico. Vários autores (embora nem todos) têm atribuído ao perfil não dipper uma relação preferencial com lesão de órgão alvo e com pior prognóstico cardiovascular. Uma vez que a classificação de dipper ou não dipper corresponde a simples dicotomização de uma variável continua (descida noturna da PA expressa em percentagem) cuja reprodutibilidade tem sido, aliás, posta em causa⁴⁰, optámos por analisar neste estudo a relação da variável descida noturna com os marcadores de lesão de órgão e não da divisão “dipper vs non-dipper”. Igualmente confrontámos a importância desta variável com o valor prognóstico dos valores absolutos da pressão diurna e noturna. No nosso estudo não conseguimos encontrar evidência de que a percentagem de descida da PA noturna ou a PA diastólica esteja relacionada com os *endpoints* estudados. Este achado está de acordo com o conceito de que os valores absolutos da PA diurna e sobretudo noturna são os mais importantes determinantes de risco, apresentando um valor preditivo superior ao dos perfis de descida noturna da pressão arterial.

Na análise uni e multivariada optou-se por não incluir os valores de PA casual no modelo já que todos os estudos mostram que o valor preditivo da monitorização ambulatória da PA é sistematicamente superior ao da PA casual.

Os dados aqui apresentados são mais uma evidência de que a diabetes e a hipertensão continuam a ser um problema de saúde pública no nosso país, pelo que a implementação de programas de educação para a saúde se torna essencial, de forma a alertar a sociedade para as complicações destas patologias muitas vezes silenciosas e que, por isso, são muitas vezes negligenciadas pelas pessoas que delas padecem.

7. Conclusões

Em doentes hipertensos, ter DM associada contribui para o maior desenvolvimento de doença quer microvascular (renal) quer macrovascular (carotídea e aórtica). Tanto a rigidez aórtica, como a retinopatia e a doença carotídea dependem sobretudo dos valores absolutos da pressão arterial sistólica medida em ambulatório. A descida tensional noturna expressa em percentagem perde valor preditivo de lesão de órgão quando confrontada e ajustada aos valores absolutos da pressão arterial diurna e noturna. Por sua vez o controlo glicémico contribui também para a redução do risco cerebrovascular, ao relacionar-se com a doença carotídea e o controlo dos valores de triglicérideos contribui para a diminuição da doença renal ao relacionar-se com a quantidade de albuminúria.

Um controlo eficaz dos valores de PA é essencial para diminuir a morbilidade vascular associada à HTA e à DM, principal causa de mortalidade na nossa população.

8. Bibliografia

1. Angell, S. Y., De Cock, K. M., & Frieden, T. R. (2015). A public health approach to global management of hypertension. *The Lancet*, 385(9970), 825-8274.
2. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Neil, H. A. W., & Matthews, D. R. (2008). Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(15), 1565-1576.
3. Lancet, T. (2016). Beat diabetes: an urgent call for global action. *The Lancet*, 387(10027), 1483.
4. Polonia, J., Martins, L., Pinto, F., & Nazare, J. (2014). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *Journal of hypertension*, 32(6), 1211-1221.
5. Correia, L. G. (2014). Diabetes: Factos & Números, 2014.
6. Lago, R.M. et al. (2007). Diabetes and hypertension. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 3 (10):667.
7. Group, U. P. D. S. (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal*, 703-713.
8. Hirakawa, Y. et al. (2014). Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*, 37(8), 2359-2365.
9. Polonsky, K. S. (2012). The past 200 years in diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367(14), 1320-1330.
10. Reaven, G. M. (2005). Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell metabolism*, 1(1), 9-14.
11. Anastasios Kalofoutis, M. D., Kalofoutis, C., Piperi, C., Kalofoutis, A., Harris, F., & Phoenix, D. (2007). Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches.
12. Chait, A., & Bornfeldt, K. E. (2009). Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia?. *Journal of lipid research*, 50(Supplement), S325-S329.
13. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M-J, et al. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 28(1):88-136.

14. TA, S. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37, S81.
15. Kusminski, C. M., Shetty, S., Orci, L., Unger, R. H., & Scherer, P. E. (2009). Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis*, 14(12), 1484-1495.
16. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*, 22(4), 193.
17. Fauci AS. 2008. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Medical New York.
18. Beevers, G., Lip, G. Y., & O'Brien, E. (2001). ABC of hypertension: the pathophysiology of hypertension. *British Medical Journal*, 302(7291), 912.
19. Page C. P. (2006). Integrated pharmacology.
20. Melmed, S., & Conn, P. M. (Eds.). (2007). Endocrinology: basic and clinical principles. Springer Science & Business Media.
21. Atlas, S. A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy*, 13(8 Supp B), 9-20.
22. Kaschina, E., & Unger, T. (2003). Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood pressure*, 12(2), 70-88.
23. Cheung, B. M., & Li, C. (2012). Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?. *Current atherosclerosis reports*, 14(2), 160-166.
24. Campbell, N. R., et al. (2011). Hypertension in people with type 2 diabetes Update on pharmacologic management. *Canadian Family Physician*, 57(9), 997-1002.
25. Volpe, M., Battistoni, A., Savoia, C., & Tocci, G. (2015). Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 5(5), 353.
26. Fowler, M.J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 26(2): 77-82.
27. Williams, B. (2008). The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabetic Medicine*, 25(s2), 13-19.
28. Parati, G., Bilo, G., & Ochoa, J. E. (2011). Benefits of Tight Blood Pressure Control in Diabetic Patients With Hypertension Importance of early and sustained implementation of effective treatment strategies. *Diabetes Care*, 33 (Supplement 2), S297-S83.
29. Adler, A.I. et al (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 301: 412-419.

30. Vijan, S., & Hayward, R. A. (2003). Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Annals of internal medicine*, 138(7), 593-602.
31. Lyhne, J. M., et al. (2015). 30. *BMC endocrine disorders*, 15(1), 1.
32. Pizzi, O., Brandão, A. A., Magalhães, M. E. C., Pozzan, R., & Brandão, A. P. (2006). Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, 13(1), 59-62.
33. Touboul, P. J. et al. (2012). Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovascular Diseases*, 30(4), 280-286.
34. Pose-Reino, A., et al., Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens*, 2005. 23(4): p. 843-50.
35. Azevedo, S., Victor, E. G., & Oliveira, D. C. (2010). Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. *Rev Bras Clin Med*, 8(6), 520-6.
36. Bardini, G., Innocenti, M., Rotella, C. M., Giannini, S., & Mannucci, E. (2016). Variability of triglyceride levels and incidence of microalbuminuria in type 2 diabetes. *Journal of clinical lipidology*, 10(1), 109-115.
37. Stratton, I. M., Cull, C. A., Adler, A. I., Matthews, D. R., Neil, H. A. W., & Holman, R. R. (2006). Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*, 49(8), 1761-1769.
38. Verdecchia P1, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998 Dec;32(6):983-8.
39. Salles GF1, Reboldi G2, Fagard RH2, Cardoso CR2, Pierdomenico SD2, Verdecchia P2, Eguchi K2, Kario K2, Hoshida S2, Polonia J2, de la Sierra A2, Hermida RC2, Dolan E2, O'Brien E2, Roush GC2; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):693-700).
40. Monte M1, Cambão M1, Mesquita Bastos J2, Polónia J3 Reproducibility of ambulatory blood pressure values and circadian blood pressure patterns in untreated subjects in a 1-11 month interval. *Rev Port Cardiol*. 2015 Nov;34(11):643-50.

9. Anexos

O presente estudo será incluído num estudo mais abrangente intitulado “Doença de pequenos vasos cerebral: novos métodos para a avaliação de risco e prevenção”, correspondendo a uma primeira parte deste, pelo que o pedido para a comissão de ética foi com os dados da investigadora desse projeto mais abrangente bem como o título e explicação do mesmo.

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DE MATOSINHOS HOSPITAL PEDRO HISPANO	INFORMAÇÃO	Nº 082/CE/IAS Data: 12-12-2014
--	------------	---------------------------------------

Para: Rui Silva (SEGC)
De: Comissão de Ética

Assunto: Pedido de autorização para a realização de um estudo intitulado “Doença de pequenos vasos cerebral: novos métodos para avaliação de risco e prevenção”

INFORMAÇÃO

Exmos. Senhores,

A Comissão de Ética, analisou na sua reunião de 12 de Dezembro de 2014, o pedido de autorização para a realização de um estudo intitulado “Doença de pequenos vasos cerebral: novos métodos para avaliação de risco e prevenção”, proponente Dra. Ana Monteiro da Unidade de Investigação Cardiovascular, a realizar no âmbito da tese de doutoramento em Neurociências Clínicas, Neuropsiquiatria e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Decidido nada opor à realização deste estudo.

Com os melhores cumprimentos


Dr. José Alberto Silva
Presidente da Comissão de Ética
da ULSM Matosinhos

Dr. José Alberto Silva
(Presidente da Comissão de Ética da U. L. S. – Matosinhos)

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DE MATOSINHOS HOSPITAL PEDRO HISPANO	INFORMAÇÃO	Nº 201/14 / RS Data: 2014/12/18
--	-------------------	--

Para: Conselho de Administração

De: Serviço de Estudos e de Gestão da Informação Científica

Assunto: Autorização para realização de estudo

A RCA
pr. o. p. m. p.

APL
14/12/14
UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DE MATOSINHOS
Direção Clínica

INFORMAÇÃO

Exmos. Senhores,

Estando reunidas as condições necessárias, vimos propor a V. Exas. a emissão da autorização para realização de o estudo intitulado “ **Doença de pequenos vasos cerebral: novos métodos para avaliação de risco e prevenção** ”, proponente Dra. Ana Monteiro da Unidade de Investigação Cardiovascular, a realizar no âmbito da tese de doutoramento em Neurociências Clínicas, Neuropsiquiatria e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Com os melhores cumprimentos

Rui Silva

Rui Silva

Serviço de Estudos e de Gestão da Informação Científica

ULSM 19/12/14 31750 ENT

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DE MATOSINHOS

HOSPITAL PEDRO HISPANO

INFORMAÇÃO

Nº 201/14 / RS

Data: 2014/12/18

Para: Conselho de Administração

De: Serviço de Estudos e de Gestão da Informação Científica

Assunto: Autorização para realização de estudo

DESPACHO / DELIBERAÇÃO

Autorizado
28/01/2015

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO ULSM, EPE
Dr. VÍCTOR HENDEIRO

Victor Hendey
Presidente

Dr.ª DEATNIZ DUARTE
Vogal Executiva

Dr.ª PAULA SIMÃO
Diretora Clínica

Enf.ª MARGARDA FILIPE
Enfermeira Diretora

Dr.ª TERESA FERNANDES
Vogal Executiva

PARECER